

- ности и эффективность дифференцированной психотропной терапии //Терапевт. арх. - 2002. - Т. 74, № 8. - С. 60-63.
6. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. - СПб.: Спец. лит.-ра, 2000. - 512с.
 7. Казак С.С., Бекетова Г.В., Погодаева Г.А., Зайченко О.К. Вегетативные синдромы при сочетанном поражении пищеварительной системы у детей // Теоретические и клинические вопросы детской кардиологии. - Харьков, 1993. - С. 61.
 8. Медведев В.И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации // Физиол. человека. - 1998. - Т.24, № 4. - С. 7-13.
 9. Механизмы развития стресса /Под ред. Ф.И.Фурдуй. - Кишинев: Штиинца, 1987. - 235 с.
 10. Опарин А.А. Влияние оксида азота и гормонов стресса на состояние защитного слизистого барьера у больных язвенной болезнью // Врач.практика.-2003.-№4.-С.5-6.
 11. Сокольник С.В. Порівняльний аналіз багатоконпонентних комбінацій генетичних маркерів у дітей, хворих на виразкову хворобу // Бук. мед.вісник. - 2003. - №3. - С.76-79.
 12. Соловьева А.Д., Шептулин А.А., Аннамамедова Р.С. Состояние эмоционально-личностной сферы у больных некоторыми гастроэнтерологическими заболеваниями // Сб.матер. Всерос. науч.-практ. конф., СПб., 2006.-С.117.
 13. Сорокман Т.В. Особливості психоемоційного стану дітей, хворих на виразкову хворобу // Матер. 4-ї Міжнар. наук.-практ. конф. „Динаміка наукових досліджень – 2005”. – Том 29. Медицина. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2005. – 36-37.
 14. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 367 с.
 15. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность.- СПб.: Спец.лит.-ра, 2005.-288с.
 16. Циммерман Я.С., Белоусов Ф.В. Психосоматическая медицина и проблема язвенной болезни //Scand.in Gastroenterol.-2004.-Suppl.206.-P.37-39.
 17. Kitikorn M. Quality of line //Int.J.Ment.Health.-2006.-Vol.23,№3.-P.23-27.
 18. Korman M. Quality of line in duodenal ulcer// Scand.in Gastroenterol.-2006.-Suppl.213.-P.7-9.
 19. Minuchin S. Family and Family Therapy.- Cambridge, 2005.-233P.
 20. Murray D.R., Flynn J., Ratchiffe Effect of acute physical and psychological stress on gut autonomic innervation in irritable bowel syndrome // Gastroenterology. - 2004. – Vol.127, № 12. – P. 1695-1703.
 21. Xu X., Zbu H., J.D.Z.Chen Pyloric electrical stimulation reduces food intake by inhibition of gastric motility in dogs // Gastroenterology. - 2005. – Vol. 128, № 2. – P. 43-50.

MEDICO- PSYCHOLOGIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF PEPTIC ULCER IN CHILDREN

T.V.Sorokman, L.G.Palamar

Abstract. The paper systematizes and generalizes the bibliographical data pertaining the medico-psychological aspects of peptic ulcer in children.

Key words: children, peptic ulcer, medico-psychologic factors

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.М.Пашковський

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1.- P.131-134

Надійшла до редакції 11.12.2006 року

УДК 616.1/.4-085.33

Т.М.Христич, Я.М.Телекі, О.В.Мельничук

ЗНАЧЕННЯ РОВАМІЦИНУ (СПІРАМІЦИНУ) В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В.Білецький)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У статті подано огляд робіт, в яких висвітлена клініко-фармакологічна характеристика спіраміцину, як представника 16-членних макролідів, що розроблений фармацевтичною компанією Rhone – Poulenc Roser (Франція). Крім того, показано значення цього

препарату в лікуванні багатьох захворювань внутрішніх органів, у тому числі інфекційних.

Ключові слова: спіраміцин, макроліди, клінічна фармакологія, захворювання органів дихання, уrogenітальні захворювання.

Макролідні антибіотики близько 50 років застосовуються в клінічній практиці. Перший препарат цього класу – еритроміцин – упровадже-

ний у практику в 1952 році, через три роки виник ще один препарат – спіраміцин.

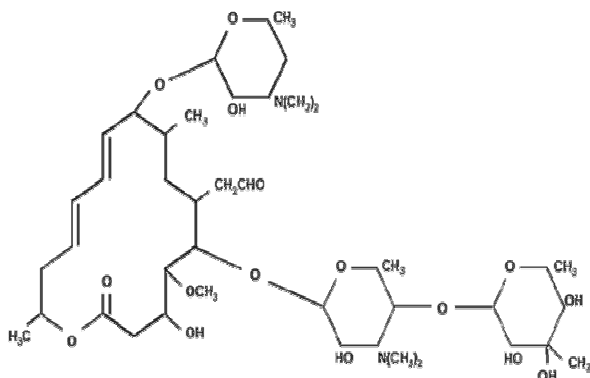


Рис. 1. Хімічна структура спіраміцину

Хімічна структура роваміцину (спіраміцину)

Спіраміцин - природний антибіотик, отриманий у 1954 році з грибка *Streptomyces ambofaciens*, перший представник 16-членних макролідів (табл. 1, 2), розроблений фармацевтичною компанією Rhone-Poulenc Rorer (Франція). Він є сумішшю трьох близьких за хімічною структурою з'єднань, головним з яких є спіраміцин (рис.1). Структурна основа роваміцину (спіраміцину) - це лактонне кільце, що складається з 16 атомів вуглецю, до якого приєднано три вуглеводні залишки: форозамін, мікаміноза і мікароза [24]. Роваміцин (спіраміцин) у порівнянні з еритроміцином стабільніший у кислому середовищі.

До середини 80-х років макроліди застосовувалися обмежено, в основному при інфекціях верхніх дихальних шляхів. Проте останніми роками цікавість до цих препаратів істотно розширилася, перш за все внаслідок змін структури інфекційних захворювань і збільшення частоти інфекцій, викликаних атипovими мікроорганізмами - хламідіями і мікоплазмами. До того ж, виявлена активність макролідів проти легіонел, гелі-

кобактера, деяких опортуністичних збудників інфекцій у хворих на СНІД [15,16].

Роваміцин продовжує широко використовуватись у клінічній практиці, успішно витримуючи конкуренцію з іншими антибактеріальними препаратами, у тому числі з «новими» макролідами, причому цікавість лікарів до нього в останні роки навіть зросла.

З чим це пов'язано? Щоб відповісти на це запитання, потрібно зазначити ті вимоги, які ставить практичний лікар до антибактеріального препарату: ефективність, безпечність, зручність прийому.

Ефективність антибіотика визначається: спектром дії, чутливістю до нього збудника.

Особливості антибактеріальної дії

Механізм антибактеріального ефекту роваміцину (спіраміцину), як і інших макролідів, зумовлений гальмуванням синтезу білка в мікробній клітині за рахунок скріплення з 50S-субодиницею рибосоми. Проте він, на відміну від 14-членних макролідів, здатний з'єднуватися не з одним, а з трьома (I-III) доменами субодиниці [19,22], що, можливо, забезпечує більш стійке скріплення з рибосомою і отже, більш тривалий антимікробний ефект.

У спектр дії макролідів (табл. 3) входять стрептококи [21], у тому числі пневмококи [17], метицилінчутливі стафілококи. При цьому макроліди зберігають активність і проти пеніцилінозопродукуючих збудників, стійких до пеніцилінів [18]. Стійкість пневмококів до пеніциліну досягає 9%, тоді як до макролідів - 4,6% [15,10].

"Парадокс роваміцину (спіраміцину)"

Оцінюючи в кількісному і якісному відношенні антимікробну дію роваміцину (спіраміцину) *in vitro*, можна дійти висновку, що він перевершує еритроміцин тільки за кількома позиціями (стрептококи, найпростіші). За вираженістю ефекту відносно більшості інших мікроорганізмів спіраміцин поступається еритроміцину (табл. 4, 5). Але, як виявилось, за відносно "низькою" активністю препарату *in vitro*, традиційно заснованою на визначенні МПК, не можна судити про його ефекти *in vivo* (табл. 6). Як показали експериментальні та клінічні дослідження, спіраміцин ефективний при багатьох захворюваннях, викликаних патогенами, які проявляють помірну або низьку чутливість до даного антибіотика *in vitro*. Це отримало назву "парадокс роваміцину (спіраміцину)".

Висока ефективність роваміцину (спіраміцину) *in vivo* пов'язана з декількома чинниками: він створює високі і тривалі концентрації в тканинах. При цьому величина так званого інгібуючого коефіцієнта, що є відношенням тканинної концентрації роваміцину (спіраміцину) до мінімальної пригнічувальної концентрації, є високою і забезпечує пригнічення навіть тих патогенних мікроорганізмів, для яких МПК антибіотика також висока.

Таблиця 1

Класифікація макролідів за походженням (покоління)

Природні антибіотики (препарати I покоління)	Напівсинтетичні антибіотики (препарати II покоління)
Еритроміцин	Азитроміцин
Олеандоміцин	Кларитроміцин
Розаміцин	Рокситроміцин
Спіраміцин	Диритроміцин
Джозаміцин	Рокітаміцин
Мідекаміцин	Флурипроміцин
Кітазаміцин	Телітроміцин

Таблиця 2

Класифікація макролідів за хімічною структурою

14-членні макроліди	15-членні макроліди	16-членні макроліди
Еритроміцин Еритроміциламін Кларитроміцин Флурипроміцин Рокситроміцин Диритроміцин	Азитроміцин	Спіраміцин Лейкоміцин А Джозаміцин Міокаміцин Мідекаміцин

Таблиця 3

Спектр дії роваміцину

Висока чутливість		Помірна чутливість	Резистентні
Стрептококи Стафілококи (метицилінчутливі) Менінгококи Легіонела Бордетела Кампілобактер Хелікобактер Коринебактерія дифтерії	Клостридії Бактероїди ораліс, меланіногенікус Мікоплазма Хламідії Токсоплазма Криптоспоридіум	Гемофільна паличка Нейсерія гонорея	Ентерококи Ентеробактерії Синьогнійна паличка Ацинетобактер Бактероїди фрагіліс

Таблиця 4

Активність макролідів відносно деяких внутрішньоклітинних збудників

Антибіотик	МПК50 мкг/мл			
	<i>S. jejuni</i>	<i>L. pneumophila</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
Еритроміцин	0,12	1	2	0,25
Кларитроміцин	0,25	0,12	2	0,25
Рокситроміцин	0,5	0,25	16	0,5
Диритроміцин	0,25	4	128	8
Азитроміцин	0,06	0,5	2	0,25
Джозаміцин	0,25	0,5	2	0,25
Спіраміцин	0,5	16	8	0,5

Таблиця 5

Активність макролідів по відношенню до кокових мікроорганізмів

Антибіотик	МПК50 мкг/мл					
	<i>S. aureus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>N. gonorrhoeae</i>	Анаеробні коки
Еритроміцин	0,12	0,03	0,03	0,5	0,25	0,5
Кларитроміцин	0,06	0,015	0,015	0,5	0,25	0,25
Рокситроміцин	0,25	0,06	0,03	2,0	0,5	1,0
Диритроміцин	0,25	0,12	0,06	1,0	2,0	2,0
Азитроміцин	0,12	0,12	0,06	2,0	0,03	0,25
Джозаміцин	1,0	0,12	0,06	2,0	0,5	0,25
Спіраміцин	1,0	0,12	0,03	0,25	1,0	0,25

Таблиця 6

Чинники, які забезпечують ефективність роваміцину (спіраміцину) *in vivo*
(Страчунский Л.С., Козяев С. Н., 1997)

Високі тканинні концентрації	<ul style="list-style-type: none"> Високий коефіцієнт, що інгібує, - тканинна концентрація МПК Дія на збудники з високим МПК <i>in vitro</i>
Високі внутрішньоклітинні концентрації	<ul style="list-style-type: none"> «Цидна» дія на внутрішньоклітинні збудники
Високі концентрації в нейтрофілах і макрофагах	<ul style="list-style-type: none"> Транспорт у вогнища запалення Посилення функцій фагоцитарних клітин: хемотаксису, фагоцитозу, кілінгу Синергізм антибактеріальної дії роваміцину (спіраміцину) і фагоцитів
Постантибіотичний ефект	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. aureus</i>, <i>S. pneumoniae</i>
Постантибіотичний суб-МПК ефект	<ul style="list-style-type: none"> Зниження адгезивних властивостей стрептококів і стафілококів
Імуномодулювальна дія	<ul style="list-style-type: none"> Супресія Т-лімфоцитів Гальмування утворення інтерлейкіну-2 Зниження ризику аутоімунних пошкоджень
Підвищення активності в присутності сироватки крові	<ul style="list-style-type: none"> Дія на збудники з високим МПК <i>in vitro</i>

Роваміцин (спіраміцин) у великих кількостях нагромаджується всередині клітин, що забезпечує бактерицидний ефект відносно внутрішньоклітинних збудників. Депонуючись у макрофагах і нейтрофілах, він, з одного боку, цілеспрямовано транспортується у вогнища запалення, а з іншого

- посилює фагоцитарну активність, наприклад, проти *S. pyogenes*, *S. aureus* і *E. faecalis* й інших мікроорганізмів. "Полегшення" дії фагоцитарних клітин зумовлено змінами поверхні бактеріальних клітин під впливом роваміцину (спіраміцину). Встановлено також, що він сприятливо

впливає на хемотаксис фагоцитів і посилює кілінг. В експериментальних дослідженнях показано, що акумуляція ровамідину (спірамідину) в перитонеальних макрофагах забезпечує його дію проти внутрішньоклітинних форм *S. aureus* на рівні пефлоксацину. І при цьому не має значення той факт, що МПК *in vitro* ровамідину (спірамідину) для даного патогена складає 8 мг/л, а пефлоксацину - 1 мг/л. Таким чином, наголошується синергізм між бактерицидною дією фагоцитарних клітин і антибактеріальним ефектом ровамідину (спірамідину). Макроліди володіють ще одним механізмом для забезпечення фагоцитозу, механізм так званого рН-залежного розподілу, який є істотним для внутрішньоклітинної локалізації антибактеріального засобу (концентрація їх усередині клітини перевищує позаклітинну в 10 і більш разів). Суть цього явища в тому, що, проникаючи в клітину у вигляді слабоіонізованих сполук, макроліди зазнають додаткової іонізації, що сприяє їх накопиченню в лізосомах і фаголізосомах і перешкоджає зворотному виходу антибіотиків у цитоплазму. Макроліди сприятливо впливають на взаємодію збудників з фагоцитами.

Роваміцину (спірамідину) притаманний постантибіотичний ефект, за тривалістю якого він переважає багато інших макролідів. Так, постантибіотичний ефект ровамідину (спірамідину) проти *S. aureus* у 2 рази довший, ніж в еритроміцину. Крім того, ровамідин (спірамідин) має найтриваліший серед макролідів постантибіотичний ефект проти пневмокока - близько 4 годин [17,19].

Роваміцину (спірамідину) властивий постантибіотичний суб-МПК ефект. У результаті тривалого впливу концентрацій антибіотика може знижуватися вірулентність деяких мікроорганізмів за рахунок запобігання утворенню L-форм. Показано, наприклад, що окремі штами стрептококів і стафілококів під впливом препарату можуть втрачати свої адгезивні властивості, тобто здатність прилипати до слизових оболонок.

Нейтрофіли вносять істотний внесок у доставку антибіотиків у вогнища запалення. Сприятливий ефект взаємодії макролідів із нейтрофілами реалізується, по-перше, завдяки синергізму (взаємному посиленню) між бактерицидною дією нейтрофілів й антибактеріальною активністю медикаментів і, по-друге, внаслідок зниження вірулентності бактерій при низьких концентраціях макролідів, що сприяє підвищенню активності нейтрофілів.

Антимікробний препарат, як мінімум, не повинен взаємодіяти з механізмами імунного захисту хворого, а в ідеалі – створювати імуномодулювальну дію. Деякі дослідники розглядають макроліди як потенційні імуномодулятори. Одним з основних механізмів імуномодулювальної дії антибактеріальних засобів є модифікація структури і чинників вірулентності мікроорганізмів. Макроліди, як й інші антибіотики, що при-

гнічують синтез білка в бактерійних клітинах, викликають зміни клітинної мембрани мікробів, які посилюють фагоцитоз. Це пов'язано із зменшенням експресії деяких білків з антифагоцитарними функціями на поверхні бактерійних клітин. Проте далеко не всі ефекти антибіотиків при взаємодії з мікробами можна однозначно трактувати як сприятливі. Таким чином, на локальному рівні діють відносно автономні механізми, що забезпечують високі концентрації антибіотика в осередку інфекції. У цілому, макроліди знижують стійкість бактерій до дії бактерицидних чинників нейтрофілів і навіть у високих концентраціях не надають небажаних ефектів на функції цих клітин крові.

Імуномодулювальний ефект ровамідину (спірамідину), заснований на здатності антибіотика гальмувати утворення інтерлейкіна-2, гіперпродукція якого може сприяти автоімунному пошкодженню. Цей феномен є результатом супресивного впливу ровамідину (спірамідину) на Т-лімфоцити.

Встановлено, що антибактеріальна активність спірамідину посилюється в 2-4 рази в присутності сироватки крові.

Резистентність мікрофлори

Одним із найважливіших чинників розвитку резистентності мікроорганізмів до 14-членних макролідів є модифікація мішені, що полягає в метилюванні 23S-рибосомальної РНК у результаті дії бактерійних метилаз - MLS-тип резистентності. На відміну від 14- і 15-членних макролідів до ровамідину (спірамідину) і інших 16-членних макролідів резистентність за MLS-типом не виробляється, оскільки вони не індукують вироблення метилаз [22,23]. Для ровамідину менш характерні такі механізми резистентності, як зміна проникності клітинної стінки (*S. epidermidis*) або інактивація антибіотика (*E. coli*). Отже, мікрофлора, стійка до азитромідину, еритроміцину й інших 14-членних макролідів, може зберігати чутливість до ровамідину (спірамідину).

Інші ефекти ровамідину (спірамідину)

Неантибактеріальна протизапальна дія макролідів в першу чергу зумовлена його антиоксидантними властивостями. Здатність інгібувати окиснювальний "вибух" виявлена при використанні ровамідину (спірамідину). Є повідомлення про те, що він впливає на вироблення цитокінів [20], збільшує ендогенну продукцію глюкокортикоїдів. В основі підвищення рівня гормонів у сироватці крові лежить активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Вживання 16-членних макролідів такого ефекту не дає [14], 14- і 15-членні макроліди знижують концентрацію імунних комплексів у сироватці крові, вироблення альгінату мікроорганізмом *in vitro* і послаблюють реакцію антиген-антитіло, альгінатом, що ініціюється, як *in vitro*, так і *in vivo*.

Фармакокінетика

Всмоктування. При прийомі всередину ровамідин (спірамідин) не зазнає руйнівної дії хло-

ристоводневої кислоти в шлунку, але може під її впливом частково іонізуватися. Тому він всмоктується повільніше за еритроміцин, причому його абсорбція відбувається не тільки в проксимальних, але і в дистальних відділах шлунково-кишкового тракту.

Біодоступність роваміцину (спіраміцину) під час вживання всередину схильна до коливань у різних хворих і може варіювати від 10 до 60%, прийом їжі не має впливу на біодоступність. Пікова концентрація антибіотика в сироватці крові розвивається в середньому через 3-4 години. Її величина залежить від дози: при прийомі 1 г вона складає 0,39-1,38 мг/л, при дозі 2 г - 0,89-3,38 мг/л. При внутрішньовенному введенні в дозі 500 мг пікова концентрація складає в середньому 2,28 мг/л. За такої дози кожних 8 годин рівноважна концентрація дорівнює близько 3 мг/л і досягається протягом 48 годин.

Зв'язування з білками. Потрапляючи в системний кровотік, роваміцин (спіраміцин) на 30% зв'язується з білками плазми, причому цей зв'язок є неміцним.

Розподіл. Завдяки високій ліпофільності спіраміцин добре розподіляється в організмі, проникає в багато тканин і середовищ (табл. 7).

Великий об'єм розподілу - 383 л - прямо зв'язаний з тим, що антибіотик створює дуже високі і стабільні тканинні концентрації, причому у великих кількостях нагромаджується всередині клітин [11]. Це і є другим чинником, який визначає ефективність антибіотика. Причому високі тканинні

концентрації зберігаються тривалий час після зменшення їх концентрації в плазмі крові.

Однією з найважливіших властивостей роваміцину (спіраміцину) є його здатність нагромаджуватися в багатьох ділянках респіраторного тракту. Його рівні, що набагато перевищують концентрацію в крові, реєструються як у тканинах верхніх відділів дихальних шляхів - мигдаликах, аденоїдах, слизових оболонках додаткових пазух носа (табл. 8), так і в нижніх відділах, включаючи легеневу тканину (нормальну і ателектазовану), бронхіальний секрет, харкотиння.

Концентрації роваміцину (спіраміцину) в інфікованій і гіперплазованій слизовій синусів значно вищі, ніж у нормальній слизовій.

Порівняння рівнів роваміцину (спіраміцину) в легеневій тканині в інтервалах між 1 і 10 годинами після прийому свідчить про те, що з часом вони збільшуються (рис. 2).

Роваміцин досягає високих концентрацій також у тканинах жіночих статевих органів, передміхуровій залозі, спермі, у скелетних м'язах, кістках, яснах, а його концентрація в слині в 1,3-4,8 раза вища, ніж у плазмі крові, що робить його використання високоефективним при інфекції порожнини рота [14].

На підставі величини терапевтичного індексу, який визначається як відношення площі під фармакокінетичною кривою до мінімальної пригнічувальної концентрації, можна судити про високу активність роваміцину (спіраміцину) проти основних респіраторних патогенів, особливо

Таблиця 7

Концентрації роваміцину (спіраміцину) в тканинах і середовищах після прийому всередину (за Labro, 1993)

Тканина/середовище	Доза, г/день	Тривалість прийому, дні	Час після прийому, години	Концентрація в тканині/середовищі, мг/кг, мг/л
Передміхурова залоза	2	16	12	21
	3	10	240	1,7
М'язи	2	16	12	27
	3	10	240	1,7
Кістки	1		12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезінка	3	10	240	6,8
Печінка	3	10	240	5,9
Нирки	3	10	240	6,1
Легені	3	2	18	45
	3	10	240	1,5
Бронхіальний секрет	11	2	1	2
		2	6	6

Таблиця 8

Концентрації роваміцину (спіраміцину) в тканинах верхніх дихальних шляхів (за Bergogne-Berezin, 1996)

	Доза	Концентрація в тканині, мг/л
Діти		
Слизова синусів	50, 75 мг/кг	8-14
Мигдалики, аденоїди	100 мг/кг	15-49
Дорослі		
Мигдалики	3 г	21,5-40
Нормальна слизова синусів	2 г	2-8,8
Інфікована слизова синусів	3 г	21,5-40
Гіперплазована слизова синусів	2 г	10-13

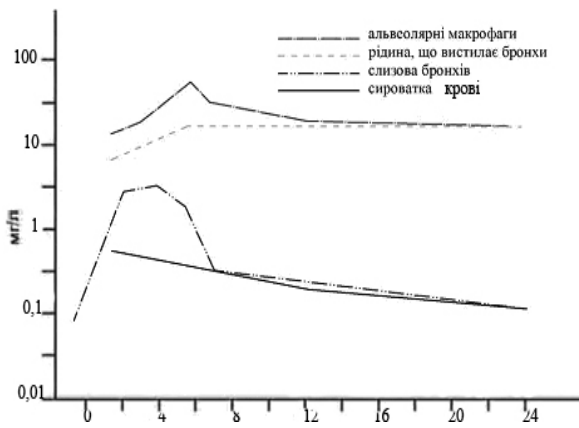


Рис. 2. Концентрації ровамацину (спірамацину) в альвеолярних макрофагах, рідині, яка вистилає альвеоли, слизову бронхів, у сироватці при прийомі 2 г/день всередину (за Walstad, 1996).

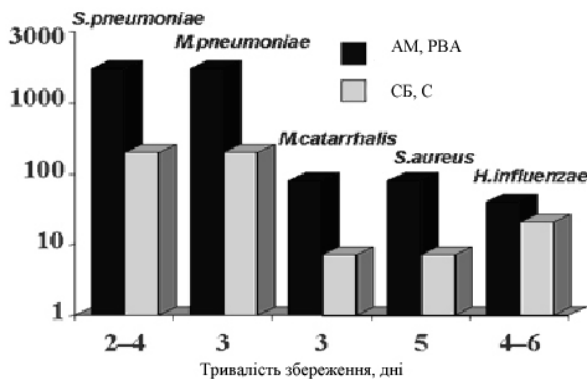


Рис. 3. Зіставлення терапевтичного індексу спірамацину по відношенню до респіраторних патогенів у верхніх і нижніх дихальних шляхах

S.pneumoniae і *M.catarrhalis*, які локалізуються саме в альвеолярних макрофагах і рідині. На рис. 3 зображено терапевтичний індекс ровамацину (спірамацину) по відношенню до респіраторних патогенів в альвеолярних макрофагах (АМ) і рідині, яка вистилає альвеоли (РВА), слизовій бронхів (СБ) і сироватці (С).

Як й інші макроліди, спірамацин погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр, навіть при запаленні мозкових оболонок [6].

Достатньо детальне дослідження фармакокінетики ровамацину (спірамацину) при вагітності показало, що препарат створює високі концентрації в плаценті й амніотичній рідині, у 5 разів вищі за таку в плазмі крові, у зв'язку з чим він рекомендується для лікування токсоплазмозу у вагітних з метою профілактики інфікування плода. Є дані про здатність препарату екскретуватися в грудне молоко, і його використання при годуванні не рекомендоване [2].

Метаболізм. Ровамацин (спірамацин) практично не метаболізується в організмі (відповідно має менше побічних ефектів).

Екскреція. Основним екскреторним органом для ровамацину (спірамацину) є печінка. Виведення його з організму здійснюється переважно через біліарну систему (причому рівень препарату в жовчі в 15-40 разів перевищує його концен-

трацію в сироватці [6]. Частина антибіотика може зазнавати повторної реабсорбції з кишечника [16], із сечею виводиться біля 10%.

Роваміцин (спірамацин) має тривалий період напіввиведення, який залежить від дози, шляху введення й індивідуальних особливостей пацієнта. Так, при прийомі всередину в дозі 1 г період напіввиведення складає близько 5 годин, доза 2 г - близько 6 годин, при прийомі 3 г - 8 годин, важливим є те, що даний параметр при прийомі антибіотика в дозі 2 г дорівнює 16 годинам. При внутрішньовенному введенні період напіввиведення залежно від дози складає від 5 до 14 годин, отже його можна уводити рідше інших антибіотиків.

Різниця в тривалості періоду напіввиведення, яка відзначена в роботах різних авторів, можливо, пов'язана з тим, що використовувалися різні методи для визначення ровамацину (спірамацину). У дослідженнях (Bergogne-Berezin, 1993) застосовувалася високоефективна рідинна хроматографія, чутливість і специфічність якої значно перевищує біологічний метод.

Період напіввиведення може в 2 рази подовжуватися у літніх людей. У пацієнтів з порушеннями функції нирок величина цього значення не збільшується, тому не вимагається зміни його дози, що важливо при хронічному захворюванні нирок та гострій нирковій недостатності. При захворюваннях печінки або біліарної системи можливе уповільнення елімінації антибіотика, у зв'язку з чим дозу необхідно знижувати [15].

Небажані ефекти ровамацину (спірамацину)

Безпечність антибіотика визначається частотою і ступенем вираженості побічних реакцій, небажаними лікарськими взаємодіями. Макроліди вважаються безпечними препаратами, однак всередині групи є відмінності, інколи досить суттєві. Так, еритроміцин викликає побічні ефекти частіше, ніж ровамацин і нові макроліди, і їх спектр ширший. Найбільш частіше трапляються шлунково-кишкові розлади, які проявляються болем і неприємними відчуттями в епігастрії, нудотою, блюванням, діареєю, рідко зміною смаку (у 15-20% хворих, які лікувались еритроміцином, і менше ніж у 5% пацієнтів, які отримували інші макроліди). Диспепсичні симптоми частіше виникають при використанні макролідів натще або у великих дозах. Одним із найбільш тяжких побічних ефектів є гепатотоксична дія, яка проявляється підвищенням рівня печінкових ферментів, розвитком холестатичного гепатиту. Найбільшою гепатотоксичністю володіє еритроміцин (особливо естолат), ровамацин значно менш гепатотоксичний. При внутрішньовенному введенні препарату можуть розвиватися місцеві реакції – флебіт, тромбофлебіт, які викликані місцево-підразнювальною дією на стінку судин. Для запобігання симптомам препарат потрібно уводити в/в шляхом повільної інфузії. Рідко, у 0-5% пацієнтів, які приймають макроліди, спостерігаються реакції гіперчутливості (шкірний висип, почерво-

ніння шкіри, свербіж) і ще рідше, менше 1 випадку на 1 млн. хворих, алергічні реакції: висипки, лихоманка, гіпереозінофілія, артралгія [38]. Роваміцин (спіраміцин), на відміну від еритроміцину, не володіє кардіотоксичною дією і може використовуватись у пацієнтів літнього віку. Зміни лабораторних показників виникають у 2-4% хворих, які лікувались еритроміцином і значно рідше (0-1%) - при прийомі ровамацину. Можливе підвищення трансаміназ, білірубину і лужної фосфатази крові, активності креатинінкінази, сечовини крові. Зазвичай всі лабораторні показники нормалізуються після припинення використання препарату.

Лікарські взаємодії

Лікарські взаємодії властиві макролідам, які метаболізуються в печінці при участі цитохрому Р-450, тим самим вони сповільнюють метаболізм інших препаратів, які також зазнають біотрансформації через цю систему, їх концентрація в крові підвищується, і збільшується ризик розвитку токсичних ефектів. Оскільки ровамацин (спіраміцин) не впливає на активність цитохрому Р-450, і на метаболізм інших лікарських препаратів, які здійснюються через цю систему, то при його використанні ризик небажаних лікарських взаємодій практично відсутній.

Клінічне застосування

Роваміцин (спіраміцин) широко використовується в клінічній практиці, перш за все, при інфекціях верхніх і нижніх відділів дихальних шляхів. Він застосовується також при стоматологічних, деяких уrogenітальних [1, 5] і шкірних інфекціях, при токсоплазмозі. У деяких країнах ровамацин (спіраміцин) застосовується для санації носіїв менінгокока і, крім того, призначається профілактично особам, що мали контакт з хворим на менінгококовий менінгіт.

Роваміцин (спіраміцин) можна розглядати як засіб 1-го ряду при лікуванні тонзиліту і фарингіту, основним збудником яких є бета-гемолітичний стрептокок групи А, причому ефективність ровамацину (спіраміцину) однакова або перевищує ефективність феноксиметилпеніциліну при більш короткому курсі лікування [15,16]. Така його здатність дозволила включити препарат до сучасних схем лікування і вторинної профілактики ревматичної хвороби серця.

При лікуванні хворих на гострий бактеріальний бронхіт або загострення хронічного бронхіту

макроліди не розглядаються як засоби вибору, але можуть використовуватися як альтернативні препарати при неефективності або непереносимості бета-лактамних антибіотиків [3]. За клінічними даними Соболева Л.Г. (2002), ровамацин завдяки високій терапевтичній і бактеріологічній активності і хорошій індивідуальній переносимості показав достатню клінічну ефективність при лікуванні загострень хронічного бронхіту на фоні посттуберкульозних змін у бронхолегеневій системі [13].

Останніми роками, у зв'язку зі збільшенням частоти атипичних мікроорганізмів в етіології позалікарняної пневмонії, ровамацин (спіраміцин) може розглядатися як засіб 1-го ряду при лікуванні хворих на пневмонію в амбулаторній практиці, а також у госпіталізованих хворих із позалікарняною пневмонією нетяжкого перебігу [6,12,17]. Наявність у ровамацину (спіраміцину) лікарської форми для парентерального вживання дозволяє проводити ступінчасту терапію, починаючи з внутрішньовенного введення і переходячи через 3—5 днів на пероральне вживання, що спрощує вживання препарату і знижує вартість лікування. При тяжкому перебігу пневмонії з розвитком легеневої недостатності і госпіталізації хворих у відділення реанімації показано внутрішньовенне призначення ровамацину (спіраміцину) в комбінації з цефалоспорином III покоління або фторхінолоном, оскільки в цьому випадку найвірогіднішими збудниками є пневмококи або легіонела [8]. При мікоплазменій або хламідійній пневмонії він є засобом 1-го ряду [8,9] (табл. 9).

Таким чином, макроліди є «золотим стандартом» терапії позалікарняних пневмоній, викликаних атипичними мікроорганізмами (мікоплазмами, хламідіями) [8,9,17]. Це пов'язано з високою активністю макролідів відносно атипичних мікроорганізмів, сприятливими фармакокінетичними властивостями [25].

Макроліди, і ровамацин зокрема, вважаються засобами 2-го ряду при лікуванні гострого або хронічного синуситу і гострого середнього отиту.

Так, у дослідженнях особливостей дій макролідів [20] показана висока антихелікобактерна активність ровамацину в лікуванні дуоденальної виразки. Антихелікобактерний режим із ровамацином (по 3 000 000 МО 2 рази в день) за головними критеріями (відсоток рубцювання виразок,

Таблиця 9

Рекомендації з режиму дозування антимікробних препаратів, вживаних при мікоплазменій і хламідійній пневмоніях

Препарати	Всередину	Парентеральний	Примітки
Макроліди			
Азитроміцин	У перші дні 0,5 г, далі - по 0,25 г/добу або по 0,5 г кожних 24 год		За 1 год до їжі
Джозаміцин	0,5 г кожних 8 год		
Кларитроміцин	0,5 г кожних 12 год	0,5 г кожних 12 годин	Незалежно від їжі
Мідекаміцин	0,4 г кожних 8 год		За 1 год до їжі
Рокситроміцин	0,15 г кожних 12 год		За 1 год до їжі
Спіраміцин	3 млн. МО кожних 12 годин	1,5 млн. МО кожних 8 годин	Незалежно від їжі

ерадикації *Helicobacter pilory*, час настання ремісії, частота рецидивів) дещо переважав лікувальний режим із кларитроміцином (по 500 мг 2 рази в день), крім того, частота побічних ефектів у ровамацину (спірамацину) була менш вираженою, ніж у кларитроміцину.

Не можна не звернути уваги на значення ровамацину (спірамацину) в лікуванні хламідійної інфекції не тільки урогенітальної, але й при поширенні процесу на інші органи і системи, зокрема при специфічному хламідійному артриті, особливо для лікарів первинної ланки.

Дослідженнями співробітників НДІ ревматології РАМН показана висока ефективність ровамацину (спірамацину) в комплексній терапії урогенного артриту (Белов Б.С., 1997). Запропоновано дві рівнозначні схеми лікування:

1) 6 млн. МО внутрішньовенно + 3 млн. МО per os щоденно протягом трьох днів, потім по 9 млн. МО per os протягом 25 днів.

2) 9 млн. МО per os щоденно протягом 28 днів.

Вказана схема лікування хламідійного артриту ровамацином (спірамацином) призвела до чіткої позитивної динаміки клінічних проявів захворювання. Ерадикація хламідій при повторному бактеріологічному контролі настала в 68% випадків. Проте у 8% пацієнтів відзначені побічні реакції: парестезії, анемія, алергічний дерматит, які цілком можливі при такому тривалому курсі лікування. Висока ефективність цього препарату в клінічних умовах пояснюється його здатністю

створювати високі концентрації в тканинах, активно проникати всередину клітини, а також тривалістю постантибіотичного ефекту.

Необхідно відзначити, що *in vitro* ровамацин (спірамацин) (табл. 10) проявляє меншу, ніж еритроміцин, активність проти *S.trachomatis* і *U.urealyticum*. Так, лікування ровамацином (спірамацином) хламідіозу в багатьох країнах регламентовано відповідними нормативними документами, які ґрунтуються на позиціях доказової медицини, тому використання препарату в практиці лікарів повинно базуватися саме на цих даних.

При свіжих неускладнених формах урогенітального хламідіозу ровамацин (спірамацин) призначається перорально в добовій дозі 9 млн. ОД (по 3 млн. ОД 3 рази на день) протягом 10–12 діб. Лікування при хронічному, у тому числі й ускладненому хламідіозі, проводиться комплексно — ровамацин (спірамацин) по 1,5 млн. ОД внутрішньовенно крапельно кожні 12 годин і перорально по 3 000 000 ОД 2 рази на добу (у перервах між інфузіями).

Спірамацин високоефективний при лікуванні і профілактиці токсоплазмозу. Антибіотик особливо показаний вагітним для профілактики зараження плода, у цьому випадку він призначається в дозі 6—9 млн. МО на добу курсами по 30 днів з 15-денними інтервалами до настання пологів [8,9]. При гострому токсоплазмозі спірамацин є альтернативним засобом за непереносимості піриметаміну або сульфадіазину [2]. У клінічній

Таблиця 10

Активність макролідів відносно збудників (*in vitro*)

Препарат	<i>S. trachomatis</i> , мкг/мл	<i>M. hominis</i> , мкг/мл	<i>U. urealyticum</i> , мкг/мл
Еритроміцин	0,06	> 32	0,12 -2,0
Рокситроміцин	0,03	8- >64	0,06-1,0
Кларитроміцин	0,007	8-64	0,025-1,0
Азитроміцин	0,125	2-16	0,12-1,0
Джозаміцин	0,015-0,06	0,02-0,05	0,15-0,3
Мідекаміцин	0,06	0,008-0,12	0,03-0,25
Спірамацин	0,5	4-32	4- >16

Таблиця 11

Практичні аспекти призначення ровамацину (за Верткіним А.Л., Прохоровичем Е.А., 2002)

Ефективність	Безпечність	Зручність використання
<ul style="list-style-type: none"> Інфекції новонароджених, у тому числі при лікуванні токсоплазмозу вагітних і вродженого токсоплазмозу При інфекціях порожнини рота При респіраторних інфекціях При інфекціях шкіри і м'яких тканин При коклюші При діареї, викликаній кампілобактеріями При виразковій хворобі, асоційованій з хелікобактером З метою профілактики менінгококового менінгіту, інфекційного ендокартиту При урогенітальному хламідіозі 	<ul style="list-style-type: none"> Небажані реакції рідко і не тяжкі Відсутність небажаних лікарських взаємодій Протипоказаний при підвищеній чутливості до макролідів, при тяжких порушеннях функції печінки 	<ul style="list-style-type: none"> Існує у вигляді форм для парентерального введення і прийому всередину, спеціальних "дитячих" форм Використовувати незалежно від прийому їжі Використання різноманітними категоріями пацієнтів, у тому числі вагітними

практиці доведена його безпека для плода і хороша переносимість [5], на фоні вживання ровамацину (спіраміцину) відзначено мінімум серйозних побічних ефектів (частота легких або помірних побічних ефектів на фоні вживання не перевищує 10%). Найчастішими побічними ефектами при вживанні ровамацину (спіраміцину) в контрольованих дослідженнях - шлунково-кишкові розлади, виражені в легкому або помірному ступені, які дозволяли в більшості випадків продовжувати лікування. В експерименті показано відсутність у ровамацину (спіраміцину) тератогенних або ембріотоксичних властивостей. У контрольованих клінічних дослідженнях показана безпека для плода тривалого вживання ровамацину (спіраміцину) в терапевтичних дозах у вагітних [5,6].

Активність ровамацину (спіраміцину) відносно основних збудників позалікарняних неускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин (стафілококи, стрептококи) дозволяє застосовувати його при цих захворюваннях в амбулаторній практиці (фурункули, піодермія, фолікуліт, бешиха), особливо у разі підвищеної чутливості хворих до бета-лактамних антибіотиків.

Спіраміцин як альтернативний засіб може застосовуватися при стоматологічних інфекціях за непереносимості напівсинтетичних пеніцилінів.

Спіраміцин рекомендується як основний засіб (разом із рифампіцином) для профілактики менінгококового менінгіту в осіб, що контактували з хворим за 10 днів до верифікації діагнозу [7]. У цьому випадку спіраміцин призначається всередину в дозі 1,5 млн. МО кожних 6 годин протягом 5 днів, у дітей — у дозі 10 мг/кг кожних 6 годин. Спіраміцин високоефективний при лікуванні діареї, викликані *Cryptosporidium*, у хворих з імунodefіцитом (у цьому випадку він розглядається як засіб вибору) [2].

Спіраміцин, внаслідок хорошої переносимості, може застосовуватися у хворих всіх вікових груп, включаючи дітей до 1 року й осіб літнього віку. Наприклад, для профілактики менінгіту в дітей — по 10000 МО/кг всередину 4 рази на добу протягом 5 днів.

Таким чином, у розпорядженні клініцистів є добре вивчений і безпечний макролідний антибіотик спіраміцин з унікальними біологічними і фармакокінетичними властивостями, завдяки яким препарат є високоефективним у клініці при лікуванні різних бактерійних інфекцій (табл.11) [27,28].

Література

1. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Солдатова С.И. Спирамицин в комплексной терапии урогенного реактивного артрита / Всероссийский 2 съезд ревматологов . Тез.докладов. - Тула, 1997.-18 с.
2. Березняков И. Г., Страшный В. В. Антибактериальные средства: стратегия клинического применения. -. Харьков: Константа, 1997. - 200 с.
3. Козлов С.Н., Рачина С.А. Роль макролидов в лечении инфекций нижних дыхательных путей // CONSILIUM medicum. - 2003. - Т.5, №4. - С. 197-204.
4. Мавров Г.И., Нагорный А. Е. Применение макролидов в дерматовенерологии // Клин. антибиотикотерапия. - 2002. - № 5 (19). - С. 15-17.
5. Мавров Г. И., Мальцева Т. В. Досвід використання ровамацину у хворих на хронічний сечостатевиї хламідіоз // Дерматологія та венерологія. - 2001. - № 1 (11). - С. 66-69.
6. Мухин А.А., Дзюблик А.Я., Капитан Г.Б. и др. Фармакоэкономическая оптимизация антибактериальной терапии больных внебольничной пневмонией с нетяжелым течением.- Киев, 2000. - 186 с.
7. Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых // Клин. фармакол. и терапия. - 1999. - Т.1, № 8. - С. 41-50.
8. Новиков Ю.К. Атипичные пневмонии // Рус. мед. ж. - 2002. - Т.10, №20. - С. 915-918.
9. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // CONSILIUM medicum. - 2001. - Т.3, №12. - С. 569-574.
10. Палій В.Г. Дослідження чутливості збудників гнійної інфекції до антимікробних препаратів // Інфекційні хвороби. - 1997. - №3. - С.22 - 25.
11. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии /Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. - М.: Боргес, 2002.-286 с.
12. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония //Клин. микробиол. и антибактериальная терапия. -2000.-№2.-С. 26-31
13. Соболева Л.Г., Комлев А.Д., Коровина О.В. Опыт применения ровамицина и рокситромицина у больных хроническим бронхитом на фоне посттуберкулезных изменений // Пробл. туберкулеза. - 2002. - №2. - С. 27-29.
14. Страчунский А.С., Каманин Е.И. Антибактериальная терапия инфекций в оториноларингологии // Рус. мед. ж. - 1997. -Т.6, №11. - С. 684- 693.
15. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Клиническая фармакология макролидов // Рус. мед. ж.- 1997.- №5 (21). - С. 1392-1404.
16. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Макролиды в современной клинической практике. - Смоленск: Русич, 1998. -108 с.
17. Фещенко Ю.В. Антибактериальна терапія пневмоній. Матеріали II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України.- Київ, 1998. - С. 3-6.
18. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Диагностика и лечение инфекционных обострений хронического обструктивного бронхита // Укр. хим.-терапевт. ж.,-2000.-№ 1. с. 3-8.
19. Фомина И.П. (1995) Современные макролиды, особенности действия, значение в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. -1995. - №9 (40). - С. 47-56.

20. Яковлев С.В. Спирамицин. – М., 1997. – 112с.
21. Alcaid F., Carratal J., Liyares J. et al. (1996) In vitro activity of eight macrolide antibiotics and RP-59500 against viridans streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patient. The 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.-1996. – V.51.- P. 238-240.
22. Champney W. S., Tober C. L. Superiority of 11, 12 carbonate macrolide antibiotics as inhibitors of translation and 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells// Curr. Microbiol. – 1999. – V. 38. – P. 342–348.
23. Czeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J. A case-control teratological study, roxithromycin, oleanomycin and josamycin // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2000. – V. 79, № 3. – P. 234–237.
24. Descotes J. Chemical structures and safety of spiramycin // Drug. Invest. - 1993. – V. 6, Suppl. 1. - P. 43-48.
25. Desnottes J.F. New aspects of spiramycin's effect on bacteria - host cell interactions. In: Predicting Antibiotic Response in Respiratory Tract Infections. Highlights from the 7th International Congress for Infectious Diseases.- Hong Kong, 1996. - P. 4-6.
26. Garland S.M., Reilley O. The risks and benefits of antimicrobial therapy in pregnancy // Drug. Safeti. - 1995. - № 13 (3).- P. 188-205.
27. Rubinstein E. Spiramycin renaissance // Antimicrob Chemother.- 1998. - № 42. - P. 572-576.
28. Skinner M., Kanfer I. Comparative bioavailability of josamycin, a macrolide antibiotic, from a tablet and solution and the influence of dissolution on in vivo release // Biopharm. Drug. Dispos. – 1998. – V. 19, № 1. – P. 21–29.

SIGNIFICANCE OF ROVAMYCIN (SPIRAMYCIN) IN THE TREATMENT OF DISEASES OF THE INTERNAL ORGANS

T.M.Chrystych, Ya.M.Teleki, O.V.Melnychuk

Abstract. The paper deals with a review of papers in which a clinico-pharmacologic characteristic of spiramycin is ascertained, as a representative of 16-member macrolides that was formulated by the pharmaceutical company Phone-Poulenc Roser (France). Besides, the value of this medicine in the treatment of many diseases of internal organs, including infectious ones, has been demonstrated.

Key words: spiramycin, macrolides, clinical pharmacology, diseases of respiratory organs, urogenital diseases.

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1.- P.134-143

Надійшла до редакції 13.10.2006 року

УДК 616.65-006.6: 616-073

О.В.Щербіна¹, В.С.Сакало²

ПРОБЛЕМИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

¹Кафедра радіології (зав. – проф. Д.С.Мечев) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, м. Київ,

²Відділ онкоурології (зав. – проф. І.О.Клименко) Інституту урології АМН України, м. Київ

Резюме. У роботі розглянуто роль пальцевого ректального дослідження, ПСА, методів візуалізації – трансректального ультразвукового дослідження, енергетичного доплерівського картування, КТ, МРТ, остеосцинтиграфії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, біопсії в діагностиці раку передміхурової

залози. Розглянута роль променевих методів дослідження в діагностиці регіонарних та віддалених метастазів.

Ключові слова: рак передміхурової залози, пальцеве ректальне дослідження, ПСА, променева діагностика, біопсія.

Злоякісні новоутворення передміхурової залози в економічно розвинутих країнах посідають одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення [2,5,7]. Щорічно спостерігається значне підвищення захворюваності на рак передміхурової залози. В Україні також відзначається зростання захворюваності, причому хвороба найчастіше діагностується в III – IV стадіях [3]. Зростає смертність від цього захворювання. Як причина смерті від злоякісних новоутворень рак передміхурової залози посідає в багатьох країнах світу друге –

третє місце. В Україні до року вмирає 25% первинних хворих, а в деяких регіонах – близько 40%. Висока поширеність раку, труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях, нерідко запізнє виявлення, коли малоефективна навіть паліативна терапія – чинники, що визначають актуальність проблеми. На жаль, клінічні симптоми захворювання проявляються здебільшого у занедбаних стадіях, коли неможливе радикальне лікування. Тому питання ранньої діагностики раку передміхурової залози мають особливе значення [1].